Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber

# Die Einwirkung von Krötengift und Strophanthin auf die refraktäre Phase des isolierten Froschherzens

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

Der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

**Konrad Gies**
appr. Arzt aus Hagen in Westfalen

**Marburg 1927**

Erschienen in der Zeitschrift für Biologie, Band 86, Heft 4, 1927

J. F. LEHMANNS VERLAG, MÜNCHEN SW 4

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber

# Die Einwirkung von Krötengift und Strophanthin auf die refraktäre Phase des isolierten Froschherzens

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

Der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

**Konrad Gies**
appr. Arzt aus Hagen in Westfalen

**Marburg 1927**

Erschienen in der Zeitschrift für Biologie, Band 86, Heft 4, 1927

J. F. LEHMANNS VERLAG, MÜNCHEN SW 4

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg

am 23. Februar 1927

Referent: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Zeitschrift für Biologie Bd. 86.
J. F. Lehmanns Verlag, München 1927.

# Die Einwirkung von Krötengift und Strophanthin auf die refraktäre Phase des isolierten Froschherzens.

Von Konrad Gies.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Marburg.)
Direktor: Prof. Dr. A. Gürber.)

(Mit 10 Textabbildungen.)

(Der Schriftleitung zugegangen am 3. Juni 1927.)

**Inhaltsübersicht.**

Seite
1. Einleitung . . . . . 427
2. Versuchsanordnung . . . . . 428
3. Versuche mit Krötengift . . . . . 429
4. Versuche mit Strophanthin . . . . . 432
5. Versuche mit Koffein und Strophanthin . . . . . 436
6. Versuche mit Chloralhydrat und Strophanthin . . . . . 440
7. Versuche mit Strophantin am Eskulentenherzen . . . . . 442
8. Besprechung der Versuchsergebnisse . . . . . 444
9. Zusammenfassung . . . . . 445

## 1. Einleitung.

Bereits Vulpian, Domenico Fornara und Faust — der als erster die reinen, wirksamen Stoffe des Krötengiftes: Bufotalin und Bufonin isoliert hat — schrieben dem Krötengift digitalisartige Wirkungen zu. Führer jedoch glaubte, das Krötengift, weil es einen schnellen, unvermittelt auftretenden systolischen Stillstand herbeiführe und sich durch Cholesterin entgiften lasse, zu den Saponinen rechnen zu müssen. In jüngster Zeit haben nun die Untersuchungen von O. Geßner am isolierten Frosch- und Krötenherzen dargetan, daß die pharmakologische Wirkung des Krötengiftes in so vielen und so wesentlichen Punkten mit der Wirkung der Digitalissubstanzen übereinstimmt, daß man wohl berechtigt ist, das Krötengift als ein typisches Glied der Digitalisreihe anzusehen, um so mehr, als Geßner die Entgiftung des Krötengiftes durch Cholesterin bezüglich der Wirkung auf das isolierte Frosch- und Krötenherz nicht bestätigen konnte. Noch nicht geprüft wurde bisher das Verhalten der refraktären Phase des Kaltblüterherzens unter der Krötengiftwirkung. Die Feststellung dieser Frage mußte von besonderem Interesse sein, da gerade nach den Untersuchungen von Straub und von Sluytermann die

Verminderung der Reizbarkeit des Herzmuskels, gemessen an der refraktären Phase, eine wesentliche Eigenschaft der Digitalissubstanzen darstellt.

Die Untersuchung der refraktären Phase des isolierten Froschherzens unter der Krötengiftwirkung wurde mir zunächst von Herrn Prof. Gürber als Aufgabe gestellt.

## 2. Versuchsanordnung.

Die Versuche führte ich aus in den Monaten November—Dezember 1926 und Januar—Februar 1927.

Die Froschherzen, die zu den Versuchen in Abschnitt 3—6 benützt wurden, stammten ausschließlich von Rana temporaria*). Das gleich nach dem Töten der Tiere und nach Zerstörung des Rückenmarks entnommene, nach Straub an der Kanüle befestigte Herz schlug in einer feuchten Kammer. Es wurde durch einen Induktionsstrom vermittels zweier Elektroden gereizt, und zwar tauchte die eine, die, die Glaswand durchbohrend, als Platindraht im Innern festgeschmolzen war, in den Kanüleninhalt, während die andere durch eine feine Klemme (Serre fine) an der Herzspitze dargestellt wurde. Durch die Klemme wurden zugleich die Bewegungen des Herzens auf einen einarmigen Hebel übertragen, der auf eine mit gleichbleibender Geschwindigkeit sich drehende Trommel eines Straubschen Kymographion schrieb. Der Schreibhebel, der nur etwa 500 mg Masse hatte, war an der Achse mit 5 g so belastet, daß ein Schleudern vermieden und eine isotonische Zuckung des Herzmuskels gewährleistet wurde. Die Kanüle wurde mit 1 ccm Ringerlösung von der Zusammensetzung:

NaCl : 6.25
K Cl, Ca Cl$_2$ } aa 0,25
Aqu. font. ad 1000,0

gefüllt.

In sie tauchte eine feine, in die Kanüle fest eingeschmolzene Glaskapillare ein, die dem Kanüleninhalt fortwährend Sauerstoff in Form feinster Luftperlen zuführte. Die Kanülenöffnung stand hoch genug, um eine Aspiration von Luft während der Diastole in das Herzinnere zu vermeiden.

Als primäre Stromquelle diente der Batteriestrom des Institutes mit gleichbleibender Spannung von 4 Volt. Das Reizmoment wurde durch die Stromöffnungsmarke eines Markiermagneten verzeichnet; ich achtete besonders darauf, daß sich die Spitze des Markiermagneten senkrecht unter der Spitze des Schreibhebels befand. Durch einen in den Stromkreis eingeschalteten Abblender war dafür gesorgt, daß nur die Oeffnungsschläge zum Herzen hingelangen konnten. Durch einen Zeitschreiber nach Jaquet wurde die Zeit in $^1/_5$ Sek. unter der Reizschreibung aufgezeichnet.

Bei der Untersuchung über das Verhalten der refraktären Phase wurde zuerst die zeitliche Ausdehnung der absolut refraktären Phase gegen einen während des Versuches stets gleich starken elektrischen Reiz bei Ringerlösung festgestellt. Der Reiz löste, je nach dem Abstande des Reizmomentes vom Systolenbeginn, entweder eine Extrazuckung aus oder nicht. Die Zeit vom Beginn der Systole bis zum Moment, in dem der Reiz eben wieder wirksam wurde, stellte dann die Ausdehnung der absolut-refraktären Phase für die betreffende Reizgröße dar. Nach ihrer Bestimmung wurde das Herz der Einwirkung der zu untersuchenden Pharmaka ausgesetzt. Mittels eines besonderen Meßapparates, eines Kurvenanalysators, wurden die erhaltenen Kurven sämtlich ausgemessen, und zwar so, daß jedesmal

*) Zu den in Abschnitt 6 beschriebenen Versuchen wurden Eskulentenherzen verwendet.

der Abstand vom Systolenbeginn bis zum erfolgten Oeffnungsschlag in Millimeter ausgemessen wurde, wobei die Zuhilfenahme eines Nonius die genaue Ablesung in $^1/_{10}$ mm gestattete. Folgte dem Oeffnungsschlag eine Extrasystole, so wurde dies in der Tabelle in der Spalte „Erfolg" mit +, beim Ausbleiben der Extrasystole mit — angegeben. Da nun die ursprünglichen Tabellen durchschnittlich 40 Werte für jeden Versuch aufweisen, habe ich die Tabellen durch Fortlassen der unwesentlichen, d. h. derjenigen Werte, bei denen der Reiz bedeutend zu früh oder bedeutend zu spät erfolgte, gekürzt.

### 3. Versuche mit Krötengift.

**Versuch vom 4. November 1926.**

Rana temporaria, großes Herz an Straubscher Kanüle, 6 cm Rollenabstand des Induktionsapparates.

Die Feststellung der absolut refraktären Phase unter Ringerlösung ergibt, wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, daß von 5,1 mm vom Systolen-

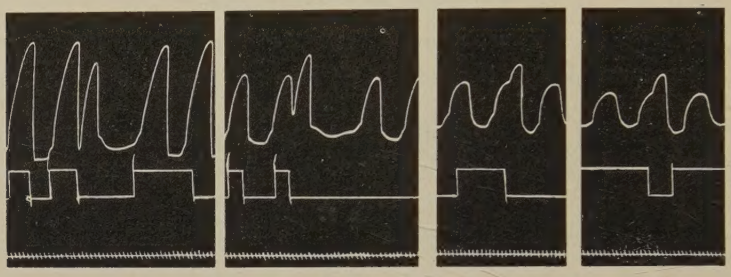
**Tabelle 1.**

| Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen | Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 5,1 | + | Ringer | 2,2 | — | |
| 5,8 | + | | 2,7 | + | Nach 25 Minuten |
| 3,6 | — | | 2,8 | + | |
| 5,0 | — | | 3,6 | + | Nach 1 Stunde |
| 5,2 | + | | 3,0 | — | |
| 5,4 | + | | 3,1 | — | |
| 5,3 | — | Krötengift 1:500000 | 3,5 | + | |
| | | | 3,4 | — | |
| 5,5 | + | | 3,7 | + | Nach $1^3/_4$ Stunden |
| 4,1 | — | Nach 5 Minuten | 3,2 | + | |
| 4,2 | + | | 3,1 | + | Nach Absaugen des Krötengiftes wieder Ringer |
| 4,0 | + | | | | |
| 3,7 | + | Nach 10 Minuten | 2,9 | + | |
| 3,6 | — | | 2,8 | + | |
| 3,6 | + | | 2,4 | + | Nach 7 Stunden |
| 2,4 | — | Nach 18 Minuten | 2,3 | + | |
| 2,5 | + | | 2,1 | + | |
| 2,4 | + | | 2,0 | + | |

beginn an Reize eben noch wirksam sind; bei 5,0 mm Abstand treten keine Extrazuckungen mehr auf. Nach der Vergiftung des Herzens mit Krötengift — benutzt wurde der von O. Geßner isolierte und kristallisiert erhaltene Digitaliskörper aus dem Hautdrüsensekret von Bufo mauretanicus — sieht man in den ersten Minuten eine mäßige Zunahme sowohl der Diastole als auch der Systole. Eine Veränderung der Refraktärzeit ist noch nicht festzustellen. Dann nach etwa 5 Minuten beginnt die Systolenhöhe langsam abzunehmen in Verbindung mit einer stetigen Verkürzung

der refraktären Phase (s. Abb. 1). Nach etwa 6 Minuten wird schon bei einem Abstand von 4,2 mm eine Extrasystole erzeugt, nach 10 Minuten schon bei 3,7 mm, nach 18 Minuten bei 2,4 mm. Außerdem sehen wir, daß die Extrasystolen weit über das Niveau der normalen Systolen hinausragen und immer früher am diastolischen Schenkel ansetzen. Nach etwa 30 Minuten beginnt die Systolenhöhe langsam wieder etwas anzusteigen zugleich mit der Refraktärzeit, die erst bei 2,7 mm positiv wird, aber auch mit diesem Wert noch weit unter der Normalgrenze bleibt.

**Abb. 1.**



a b c d

Temporarienherz an Straubscher Kanüle, gereizt mit Oeffnungsinduktionsschlägen, 5fache Vergrößerung. Zeit in 1/5 Sekunden. a = Ringer; b, c, d = Krötengift 1:500000.
b = etwa 7 Minuten nach Zugabe des Krötengiftes
c = „ 15 „ „ „ „ „
d = „ 25 „ „ „ „ „

Nach etwa 1—1½ Stunde haben wir die Grenzwerte: 3,5 mm Abstand negativ, von 3,6 mm an treten Extrasystolen auf. Dann ist nach etwa 1¾ bis 2 Stunden eine leichte Verkürzung der Refraktärzeit zu verzeichnen bis auf 3,2 mm positiv. Das Herz schlägt nun noch 7 Stunden unter der Krötengiftwirkung weiter. Dann wird die Krötengiftlösung abgesaugt und die Kanüle wieder mit 1 ccm Ringerlösung gefüllt. Man beobachtet zunächst jetzt, daß, ohne daß die Amplitude zunimmt, Diastole und Pause kürzer werden, die Frequenz also steigt. Die Extrasystolen erheben sich kaum noch über das Niveau der normalen Systolen. Bei der Refraktärzeit bemerken wir wieder eine Verkürzung bis auf 3,1 mm und weniger. Dann werden Pause und Diastole wieder länger, die Frequenz nimmt ab, weiterhin schreitet ebenfalls die Verkürzung der refraktären Phase fort und erreicht mit 2,0 mm positiv ihren tiefsten Wert, d. h. etwa 39,2 % des Normalwertes.

Bei diesem Versuche muß auf eine Erscheinung aufmerksam gemacht werden, die ich bei allen anderen Versuchen wiedergefunden habe, daß nämlich auf Extrasystolen, die sehr früh nach einer spontanen Systole eingeschaltet werden, keine kompensatorische Pause folgt (s. Abb. 1). Landois-Rosemann erklären diese Erscheinung so, daß die refraktäre Periode einer Extrasystole, die möglichst früh nach einer spontanen Systole eingeschaltet wird, schon abgelaufen sein kann, wenn der nächste spontane Reiz erfolgt; in diesem Falle fällt natürlich die nächstfolgende

Systole nicht aus, sondern tritt in dem normalen Zeitpunkt ein; die Extrasystole ist dann einfach zwischen zwei spontane Systolen eingeschaltet. Es ist dies somit nur ein besonderer Fall des allgemeinen Engelmannschen Gesetzes und gilt nur dann, wenn die Perioden der Herzrevolution so weit auseinandergezogen sind, daß die refraktäre Phase der frühzeitig gesetzten Extrasystole bereits abgelaufen sein kann, ehe der nächste normale Leitungsreiz eintrifft. So gelang es auch Engelmann, wenn er durch Abkühlung des Sinus das Schlagtempo des Herzens herabgesetzt hatte, zwischen die natürliche Schlagfolge des Ventrikels Extrasystolen einzuschalten, ohne daß darauf eine kompensatorische Pause folgte.

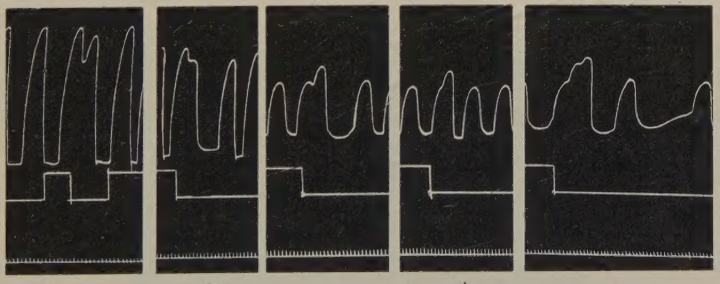
**Versuch vom 5. Dezember 1926.**

Rana temporaria, großes Herz an Straubscher Kanüle, 6 cm Rollenabstand des Induktionsapparates.

**Tabelle 2.**

| Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen | Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 4,5 | + | Ringer | 1,6 | + | Nach 25 Minuten |
| 4,4 | + | | 2,0 | + | |
| 3,6 | — | | 2,3 | + | Nach 30 Minuten |
| 3,7 | + | | 2,5 | + | |
| 3,9 | + | | 2,0 | — | |
| 3,8 | + | Krötengift 1:500000 | 2,1 | — | |
| 3,6 | + | | 2,0 | + | |
| 3,1 | — | Nach 5 Minuten | 2,2 | + | |
| 3,3 | + | | 1,7 | — | Nach 45 Minuten |
| 2,4 | — | | 1,6 | + | |
| 3,2 | + | Nach 15 Minuten | 1,5 | + | |
| 1,7 | + | | | | |

**Abb. 2.**



a b c d e

Temporarienherz an Straubscher Kanüle, gereizt mit Oeffnungsinduktionsschlägen, 5 fache Vergrößerung. Zeit in 1/5 Sekunden. a = Ringer; b, c, d, e = Krötengift 1:500000
b = etwa 6 Minuten nach Zugabe des Krötengiftes
c = „ 15 „ „ „ „ „
d = „ 25 „ „ „ „ „
e = „ 35 „ „ „ „ „

Die Grenze der Refraktärzeit liegt hier unter Ringerlösung so, daß bei 3,6 mm Abstand noch keine Extrasystolen auftreten, während bei 3,7 mm die Reize wirksam werden. Nach der Zugabe von Krötengift in der Konzentration 1:500 000 erhalten wir ungefähr dasselbe Bild wie bei dem vorhergehenden Versuch. Zuerst beobachten wir keine wesentliche Aenderung der refraktären Phase, dann zeigt sich nach etwa 5—6 Minuten eine Abnahme der Systolenhöhe, verbunden mit einer Verkürzung der Refraktärzeit bis auf 1,6 mm Abstand nach 25 Minuten (s. Tab. 2). Die Extrasystolen zeigen jetzt eine starke Superposition und setzen sehr hoch am diastolischen Schenkel an, die Reize sind zum Teil schon vor dem Gipfel wirksam (s. Abb. 2). Als weitere Unregelmäßigkeit zeigt sich zuweilen in den späteren Stadien eine der Extrasystole folgende, auf diese aufgesetzte weitere Zuckung, eine Erscheinung, die auf Tetanus des Herzens deutet und als Zeichen einer schweren, durch die Vergiftung gesetzten Schädigung des normalen Reizablaufes aufgefaßt werden muß (s. Abb. 2e). Nach etwa 30 Minuten macht sich wieder ein leichtes Zunehmen der Refraktärzeit bemerkbar, doch bleibt sie auch hier erheblich hinter den Ringerwerten zurück. Die Grenze liegt bei 2,1 mm Abstand negativ. Nach einigen Minuten nimmt die Dauer der Refraktärzeit wieder weiter ab und erreicht nach etwa 50 Minuten — es werden jetzt schon bei 1,5 mm Abstand Reize wirksam — ihren tiefsten Punkt, d. h. etwa 40 % des Normalwertes.

Ich führte noch eine Anzahl von Versuchen mit Krötengift in derselben Weise aus, die alle dieselben Ergebnisse aufwiesen.

Zusammenfassung zu den Versuchen mit Krötengift.

Fassen wir die Ergebnisse über die Wirkung des Krötengiftes auf die refraktäre Phase des Froschherzens zusammen, so ergibt sich hier ein deutliches Abweichen von dem bisher bekannten Verhalten der Digitalisstoffe: Krötengift verkürzt, Digitalisstoffe verlängern (nach Straub und Sluytermann) die refraktäre Phase des Froschherzens. Es bestände somit doch ein wesentlicher Unterschied in der pharmakodynamischen Wirkung des Krötengiftes und der Digitalisstoffe. Da jedoch m. W. die Untersuchungen von Straub und auch von Sluytermann nur an Herzen von Eskulenten ausgeführt worden sind, bestände immerhin die Möglichkeit einer verschiedenen Reaktionsfähigkeit der Herzen von Rana temporaria und Rana esculenta, was mich veranlaßte, im folgenden das Verhalten der refraktären Phase des isolierten Temporarienherzens auch unter der Einwirkung von Digitalissubstanzen, und zwar von Strophanthin, zu untersuchen.

### 4. Versuche mit Strophanthin.

Verwendet wurde ausschließlich Strophanthin Böhringer in der Konzentration 1:200 000; mit dieser Konzentration führte auch Sluytermann seine Versuche aus.

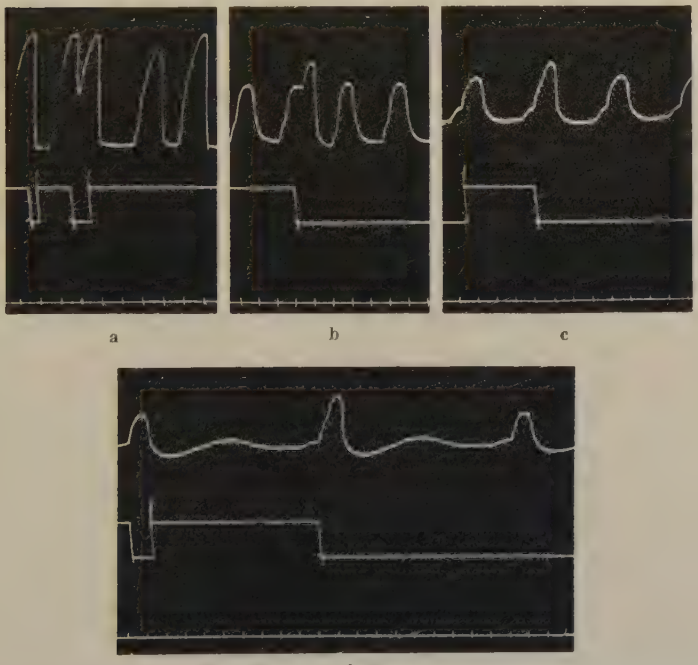
**Versuch vom 1. November 1926.**

Rana temporaria, Herz an Straubscher Kanüle, 7 cm Abstand des Induktionsapparates.

**Tabelle 3.**

| Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen | Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 4,8 | + | Ringer | 2,9 | + | Nach 7 Minuten |
| 4,5 | — | | 4,0 | + | Nach 18 Minuten |
| 5,1 | + | | 3,5 | + | |
| 5,0 | + | | 3,4 | + | |
| 4,7 | — | | 3,2 | — | |
| 4,6 | — | | 3,2 | + | |
| 5,1 | + | Strophanthin 1 : 200000 | 3,0 | — | |
| 4,0 | + | | 3,3 | + | |
| 3,4 | — | Nach 5 Minuten | 3,9 | + | N. 40 Min. Frequ.-Halb. |
| 3,3 | — | | 3,5 | + | |
| 4,3 | + | | 3,2 | — | |
| 3,0 | — | | 3,0 | + | |
| 3,8 | + | | 2,4 | — | |

**Abb. 3.**



a b c

d

Temporarienherz an Straubscher Kanüle, gereizt mit Oeffnungsinduktionsschlägen, 5 fache Vergrößerung. Zeit in $^1/_1$ Sekunden. a = Ringer; b, c, d = Strophanthin 1 : 200000.
b = etwa 5 Minuten nach Zugabe des Strophanthin
c = „ 14 „ „ „ „ „
d = „ 40 „ „ „ „ „ (Frequenzhalbierung).

Die Dauer der refraktären Phase, unter Ringerlösung festgestellt, ergibt, daß bei 4,8 mm Abstand vom Systolenbeginn noch eine Extrazuckung ausgelöst werden kann, während die Werte von 4,7 mm an abwärts negativ sind. Das Herz wird dann der Einwirkung einer Strophanthinlösung 1 : 200 000 ausgesetzt. Nach einer Pause von 5 Minuten beobachtet man eine starke Abnahme der Systolenhöhe. Die Extrazuckungen setzten hoch am diastolischen Schenkel an und erheben sich in ziemlicher Höhe über das Niveau der normalen Systolen (s. Abb. 3). Die Refraktärzeit wird verkürzt und es ergeben sich nach etwa 7 Minuten schon bei einem Abstand von 2,9 mm positive Werte (s. Tab. 3). Dann nimmt die Länge der refraktären Phase wieder etwas zu; nach 18 Minuten wird der Extrareiz erst bei einem Abstand von 3,4 mm wirksam, während im Abstande von 3,2 mm noch eine Extrasystole erfolgt. Aber auch hier zeigt sich trotz relativer Zunahme doch noch eine wesentliche Verkürzung gegen den Normalzustand. Nun tritt wieder eine weitere Verkürzung ein; schon im aufsteigenden Schenkel werden jetzt Reize wirksam bei 3,2 mm Abstand. Nach 40 Minuten kommt es zur Frequenzhalbierung. Auch in diesem Stadium, in welchem S l u y t e r m a n n hauptsächlich die refraktäre Phase untersucht hat, bleibt die Verkürzung der refraktären Phase bestehen, ja sie schreitet sogar noch fort und erreicht mit 3,0 mm Abstand ihren geringsten Wert = 62,4 % des Normalwertes.

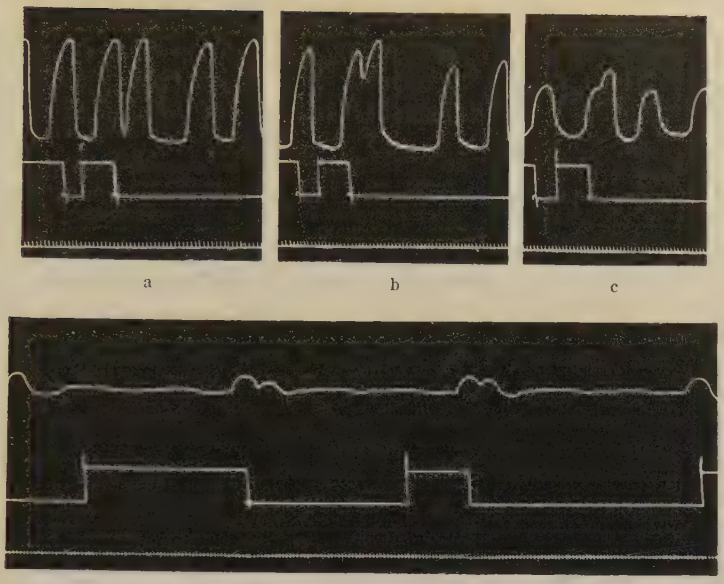
**Versuch vom 2. Dezember 1926.**

Rana temporaria, Herz an S t r a u b scher Kanüle, 7 cm Rollenabstand des Induktionsapparates.

Die Grenze der Refraktärzeit, unter Ringerlösung gemessen, ergibt, daß bei 4,9 mm Abstand vom Systolenbeginn der Reiz eben noch wirksam ist, bei 4,8 mm Abstand tritt keine Extrazuckung mehr auf. Nach Auswechseln der Ringerlösung gegen Strophanthinlösung 1 : 200 000 erhalten wir ungefähr dasselbe Bild wie bei dem vorhergehenden Versuch. Nach wenigen Minuten noch keine sichtbare Aenderung des Kurvenbildes. Dann beginnen die Extrasystolen wieder immer höher am diastolischen Schenkel anzusetzen und zu superponieren (s. Abb. 4). Die Refraktärzeit wird verkürzt; nach etwa 10 Minuten lassen sich schon bei 3,9 mm und 3,6 mm Abstand Extrazuckungen auslösen; nach 15 Minuten liegt der Grenzwert bei 3,1 mm negativ und 3,2 mm positiv (s. Tab. 4). Die auf die Extrasystole folgende Systole erreicht noch nicht ganz das Niveau der normalen Systole. Nach etwa 18—20 Minuten zeigt sich eine geringfügige relative Verlängerung der refraktären Phase; aber auch hier — bei 3,4 mm Abstand wird der Extrareiz wirksam — bleibt die Verkürzung gegen den Normalzustand sichtbar bestehen, und zwar auch wiederum im Stadium der Frequenzhalbierung, das nach 35 Minuten eintritt. Die maximale Verkürzung der refraktären Phase in diesem Versuche beträgt 61,2 % des Normalwertes.

Es wurde noch eine Anzahl von Versuchen mit Strophanthin ausgeführt, die alle das gleiche Ergebnis, d. h. eine Verkürzung der refraktären Phase zeitigten.

**Abb. 4.**



a b c

d

Temporarienherz an Straubscher Kanüle, gereizt mit Oeffnungsinduktionsschlägen, 5fache Vergrößerung. Zeit in $^1/_5$ Sekunden. a = Ringer; b, c, d = Strophanthin 1 : 200000.
b = etwa 5 Minuten nach Zugabe des Strophanthin
c = „ 15 „ „ „ „ „
d = „ 35 „ „ „ „ „ (Frequenzhalbierung).

**Tabelle 4.**

| Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen | Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 4,7 | — | Ringer | 3,7 | + | |
| 4,8 | — | | 3,0 | + | |
| 4,9 | + | | 3,2 | + | Nach 15 Minuten |
| 4,1 | — | | 3,1 | — | |
| 5,3 | + | | 3,0 | — | |
| 4,7 | — | | 3,3 | + | |
| 5,0 | + | | 3,5 | + | Nach 18 Minuten |
| 4,7 | — | Strophanthin 1:200000 | 3,2 | — | |
| 5,4 | + | | 3,4 | + | |
| 4,3 | + | | 3,7 | + | |
| 4,0 | + | | 3,4 | — | N. 35 Min. Frequ.-Halb. |
| 3,5 | — | Nach 10 Minuten | 4.7 | + | |
| 3,9 | + | | 2,7 | — | |
| 3,6 | + | | 4,2 | + | |
| 2,8 | — | | 3,8 | + | |
| 3,1 | — | | 2,9 | — | |

Zusammenfassung zu den Versuchen mit Strophanthin.

Als Zusammenfassung der Versuche über die refraktäre Phase unter der Strophanthinwirkung ergibt sich:

Strophanthin bewirkt eine erhebliche Verkürzung der absolut refraktären Phase des Temporarienherzens, die auch im Stadium der Frequenzhalbierung bestehen bleibt.

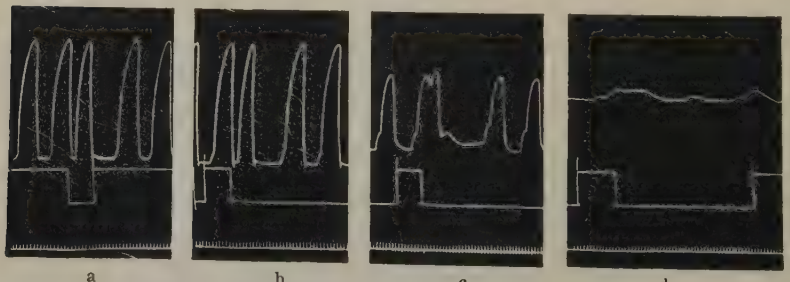
### 5. Versuche mit Koffein und Strophanthin.

Es erhob sich nun die Frage, ob die Verkürzung der refraktären Phase durch Strophanthin am isolierten Temporarienherzen auch dann noch bewirkt werden würde, wenn zuvor durch Anwendung anderer dahin wirksamer Pharmaka die Refraktärperiode absichtlich verlängert worden war. Aus diesem Grunde ließ ich zunächst Koffein, dessen die Refraktärzeit

**Tabelle 5.**

| Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen | Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 4,0 | + | Ringer | 3,0 | — | |
| 3,9 | — | | 3,1 | + | |
| 4,1 | + | | 2,5 | + | |
| 3,8 | — | | 2,0 | — | |
| 3,9 | — | | 2,3 | + | Nach 10 Minuten |
| 3,8 | + | Koffein 1:5000 | 2,2 | + | |
| 4,0 | + | | 2,4 | + | |
| 3,8 | — | | 2,3 | + | |
| 4,4 | + | | 1,9 | — | |
| 4,1 | — | Nach 5 Minuten | 2,2 | — | N. 20 Min. Frequ.-Halb. |
| 4.2 | — | | 2,5 | + | |
| 3,4 | + | Koffein 1:5000 + Strophanthin 1:200000 | 2,3 | — | |
| | | | 2,4 | + | |

**Abb. 5.**



a b c d

Temporarienherz an Straubscher Kanüle, gereizt mit Oeffnungsinduktionsschlägen, 5fache Vergrößerung. Zeit in 1/6 Sekunden. a = Ringer; b = Koffein; c und d = Koffein und Strophanthin.
b = etwa 4 Minuten nach Zugabe des Koffeins
c = „ 3 „ „ „ von Koffein und Strophanthin
d = „ 20 „ „ „ „ „ „ „ (Frequenzhalbierung).

verlängernde Wirkung durch die Untersuchungen von Schirmer dargetan worden ist, auf isolierte Temporarienherzen einwirken und gab nach Eintritt der Verlängerung der Refraktärzeit Strophanthin zu.

**Versuch vom 13. Dezember 1926.**

Rana temporaria, Herz an Straubscher Kanüle, 2½ cm Rollenabstand des Induktionsapparates.

Die Dauer der Refraktärzeit ergibt als Grenzwerte: bei 4,0 mm Abstand tritt eine Extrasystole auf, bei 3,9 mm Abstand kann noch keine erfolgen. Das Herz wird jetzt der Einwirkung einer Koffeinlösung 1:5000 ausgesetzt. Nach kurzer Zeit sieht man an der Kurve, daß die Diastole etwas verkürzt wird. Systolenhöhe und Frequenz nehmen zu. Die Refraktärzeit ist ganz im Anfang keiner Veränderung unterworfen; nach einigen Minuten wird ihre Dauer etwas verlängert; bei 4,1 mm und 4,2 mm Abstand sehen wir jetzt keine Extrasystolen auftreten, erst die Werte von 4,4 mm ab werden positiv (s. Tab. 5). Nun wird die Koffeinlösung abgesaugt und durch eine ebenso starke Koffeinlösung ersetzt, die gleichzeitig Strophanthin 1:200 000 enthält. Nach kurzer Zeit beobachten wir, daß die Amplituden kleiner werden. Die Extrasystolen setzen jetzt höher am diastolischen Schenkel an und beginnen zu superponieren (s. Abb. 5). Die Dauer der refraktären Phase nimmt langsam ab und erreicht etwa 10 Minuten nach der Zugabe des Koffein-Strophanthingemisches einen positiven Wert von 2,2 mm, während bei 2,0 mm Abstand keine Extrazuckung ausgelöst wird. Nach etwa 20 Minuten tritt das Stadium der Frequenzhalbierung ein. Die Tabelle zeigt, daß jetzt schon bei 2,4 mm Abstand Extrasystolen auftreten. Es besteht somit eine Verkürzung der Refraktärzeit um 1,6 mm. Die maximale Verkürzung der refraktären Phase durch Strophanthin beträgt in diesem Versuche 55 % des Normalwertes und 50 % der durch Koffein verlängerten Refraktärzeit.

**Versuch vom 14. Dezember 1926.**

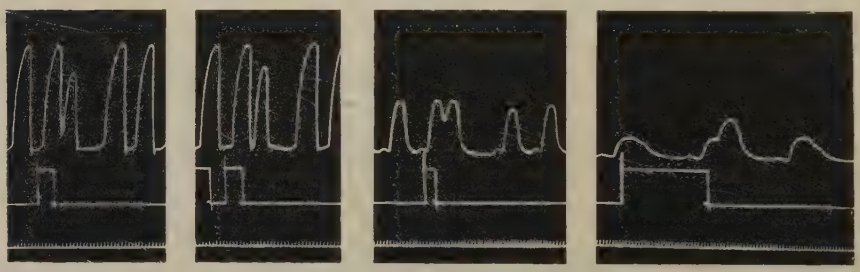
Rana temporaria, Herz an Straubscher Kanüle, 2 cm Rollenabstand des Induktionsapparates.

Die Dauer der absolut refraktären Phase, unter Ringerlösung gemessen, ergibt, daß bei 3,2 mm Abstand vom Systolenbeginn Extrazuckungen auftreten, bei 3,1 mm Abstand können keine Extrasystolen mehr hervorgerufen werden. Nach der Einwirkung der Koffeinlösung 1:5000 erhalten wir dasselbe Bild wie bei dem vorhergehenden Versuch. Die Refraktärzeit wird zuerst auch wieder etwas verlängert, erst bei 3,4 mm Abstand haben wir jetzt ein positives Ergebnis, bei 3,3 mm Abstand treten keine Extrazuckungen auf (s. Tab. 6). Nach Absaugen der Koffeinlösung geben wir wieder eine Lösung von Koffein 1:5000 + Strophanthin 1:200 000 in die Kanüle. Nach Verlauf von wenigen Minuten tritt eine Verkürzung der Refraktärzeit ein und die Extrasystolen beginnen zu superponieren (s. Abb. 6). 5 Minuten nach Zugabe der Koffein-Strophanthinlösung liegt die Grenze der Refraktärzeit bei 2,1 mm positiv und 1,9 mm negativ. Die Refraktärzeit

**Tabelle 6.**

| Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen | Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 3,4 | + | Ringer | 2,9 | + | |
| 3,3 | + | | 2,8 | + | |
| 3,1 | — | | 2,6 | + | |
| 2,9 | — | | 2,5 | + | |
| 3,2 | + | | 2,0 | — | |
| 3,0 | — | | 2,4 | + | |
| 3,4 | — | Koffein 1 : 5000 | 2,1 | + | Nach 10 Minuten |
| 3,5 | + | | 1,9 | — | |
| 3,3 | — | | 2,2 | + | |
| 3,4 | + | | 1,8 | — | |
| 3,0 | — | Nach 5 Minuten | 2,8 | + | |
| 3,1 | + | Koffein 1 : 5000 | 2,7 | + | Nach 20 Minuten |
| | | + Strophanthin 1 : 200 000 | 2,5 | + | |
| 2,4 | — | | 2,4 | + | |
| 3,0 | + | | 2,3 | + | |
| 2,7 | — | | 2,2 | + | |

**Abb. 6.**



a b c d

Temporarienherz an Straubscher Kanüle, gereizt mit Oeffnungsinduktionsschlägen, 5fache Vergrößerung. Zeit in 1/5 Sekunden. a = Ringer; b = Koffein; c und d = Koffein und Strophanthin.
b = etwa 2 Minuten nach Zugabe des Koffeins
c = „ 2½ „ „ „ von Koffein und Strophanthin
d = „ 15 „ „ „ „ „ „ „

wird noch einmal relativ etwas verlängert bis auf 2,8 mm und 2,7 mm positiv und verkürzt sich dann stetig wieder, bis schon bei 2,2 mm Abstand Extrasystolen auftreten. Die maximale Verkürzung beträgt bei diesem Versuch:

66 % des Normalwertes und
62 % der durch Koffein verlängerten Refraktärzeit.

Da sich bei diesen Versuchen mit Koffein gezeigt hatte, daß die Verlängerung der refraktären Phase bei der Konzentration 1 : 5000 nur gering war, benutzte ich zu den folgenden Versuchen eine höhere Konzentration von Koffein, nämlich 1 : 1000.

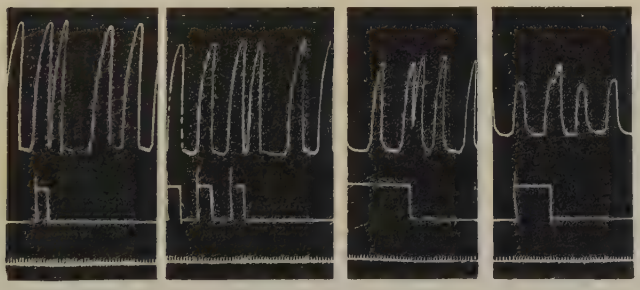
**Versuch vom 6. Dezember 1926.**

Rana temporaria, Herz an Straubscher Kanüle, 3 cm Rollenabstand des Induktionsapparates.

**Tabelle 7.**

| Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen | Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 3,4 | + | Ringer | 3,3 | + | |
| 2,8 | — | | 2,4 | + | Koffein 1 : 1000 |
| 2,9 | — | | | | + Strophanthin 1 : 200000 |
| 3,1 | + | | 2,0 | + | |
| 2,8 | — | | 1,4 | — | |
| 3,0 | + | | 1,8 | + | Nach 5 Minuten |
| 2,6 | — | | 1,3 | — | |
| 3,1 | — | Koffein 1 : 1000 | 1,6 | + | |
| 2,8 | — | | 1,4 | + | |
| 2,9 | — | | 1,3 | — | |
| 3,0 | — | | 1,2 | + | |
| 3,1 | — | | 1,3 | + | Nach 10 Minuten |
| 3,0 | — | Nach 2 Minuten | 1,4 | + | |

**Abb. 7.**



a b c d

Temporarienherz an Straubscher Kanüle, gereizt mit Oeffnungsinduktionsschlägen, 5fache Vergrößerung. Zeit in 1/5 Sekunden. a = Ringer; b = Koffein; c und d = Koffein und Strophanthin.
b = etwa 3 Minuten nach Zugabe des Koffeins
c = „ 1½ „ „ „ von Koffein und Strophanthin
d = „ 6 „ „ „ „ „ „ „

Die Dauer der absolut refraktären Phase ergibt als Grenzwerte unter der Einwirkung von Ringerlösung: Bis 2,9 mm Abstand sind Reize erfolglos, von 3,0 mm ab treten Extrasystolen auf. Das Herz wird jetzt der Einwirkung einer Koffeinlösung 1:1000 ausgesetzt. Bald darauf beobachtet man ein Steigen der Frequenz. Die Refraktärzeit beginnt langsam verlängert zu werden; Werte von 3,1 mm sind nach 2 Minuten negativ, erst bei 3,3 mm Abstand gelingt es, Extrasystolen hervorzurufen (s. Tab. 7). Die Koffeinlösung wird nach 3 Minuten abgesaugt und eine Lösung von Koffein 1:1000 + Strophanthin 1:200 000 in die Kanüle ge-

geben. Man beobachtet bald eine erhebliche Verminderung der Systolenhöhe; die Extrasystolen superponieren und setzen immer höher am diastolischen Schenkel an (s. Abb. 7). Einzelne Reize werden bereits auf dem Gipfel wirksam. Die Dauer der refraktären Phase wird merklich verkürzt; nach 5 Minuten erhalten wir schon Extrazuckungen bei 1,8 mm Abstand, nach etwa 10 Minuten werden Reize schon bei 1,2 mm Abstand wirksam.

Die maximale Verkürzung beträgt in diesem Versuche:

40 % des Normalwertes und
37 % der durch Koffein verlängerten Refraktärzeit.

### Zusammenfassung zu den Versuchen mit Koffein und Strophanthin.

Aus den Versuchen mit Koffein und Strophanthin ergibt sich, daß Strophanthin auch dann die refraktäre Phase verkürzt, wenn es zusammen mit Koffein an solchen Temporarienherzen zur Einwirkung gebracht wird, deren Refraktärzeit vorher durch Koffein verlängert worden war.

### 6. Versuche mit Chloralhydrat und Strophanthin.

Da in den Kombinationsversuchen mit Koffein und Strophanthin nur eine mäßige Verlängerung der refraktären Phase durch Koffein zu erzielen war, ging ich dazu über, im folgenden die refraktäre Phase des Temporarienherzens durch Anwendung eines indifferenten Narkotikum, und zwar des Chloralhydrats zu verlängern und dann Strophanthin einwirken zu lassen. Von diesen Versuchen sei im folgenden ein Beispiel aufgeführt:

**Versuch vom 2. Dezember 1926.**

Rana temporaria, Herz an Straubscher Kanüle, 8 cm Rollenabstand des Induktionsapparates.

Die Bestimmung der Dauer der refraktären Phase unter Ringerlösung ergibt, daß bei 2,4 mm Abstand die Reize eben noch wirksam sind, während bei 2,3 mm keine Extrasystolen mehr auftreten. Das Herz wird jetzt der Einwirkung einer Chloralhydratlösung 1:5000 ausgesetzt. Nach einer Pause von 3 Minuten beobachtet man eine erhebliche Verlängerung der Refraktärzeit (s. Tab. 8). Bei 3,2 mm Abstand sind Reize noch nicht wirksam. Bei einer Verkürzung des Rollenabstandes von 8 cm auf 5 cm läßt sich bei 3,2 mm erst ein Extrareiz erzeugen, bei 7 cm Rollenabstand ist ein Reiz bei 3,2 mm Abstand noch unwirksam. Bei dem normalen Rollenabstand von 8 cm läßt sich erst bei 3,4 mm Abstand eine Extrasystole herbeiführen. Nach 10 Minuten wird die Chloralhydratlösung abgesaugt und eine Lösung von Chloralhydrat 1:5000 + Strophanthin 1:200 000 in die Kanüle gegeben. Nach einer Pause von 3 Minuten sieht man eine erhebliche Abnahme der Systolenhöhen; die Extrasystolen setzen immer höher am diastolischen Schenkel an und superponieren (s. Abb. 8). Bald können

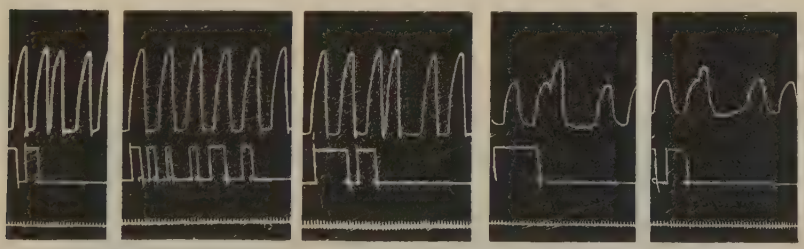
sogar Gipfelreize hervorgerufen werden. Die Refraktärzeit wird verkürzt; nach 10 Minuten wird der Reiz bei 2,2 mm Abstand schon wirksam, nach 15 Minuten schon bei 1,7 mm. Die maximale Verkürzung beträgt in diesem Versuch

70 % des Normalwertes und nur
50 % der durch Chloralhydrat verlängerten Refraktärzeit.

**Tabelle 8.**

| Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen | Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 2,6 | + | Ringer | 3,3 | — | 8 cm Rollenabstand |
| 2,5 | + | | 3,4 | + | Nach 5 Minuten |
| 2,7 | + | | 3,2 | — | |
| 2,2 | — | | 1,4 | — | Chloralhydrat 1 : 5000 |
| 2,3 | — | | | | + Strophanthin 1 : 200 000 |
| 2,4 | + | | 2,7 | + | 8 cm Rollenabstand |
| 2,3 | — | | 2,2 | + | Nach 10 Minuten |
| 3,0 | — | Chloralhydrat | 1,9 | + | |
| | | 1 : 5000 | 2,0 | + | |
| 3,2 | — | | 1,9 | + | |
| 3,2 | + | 5 cm Rollenabstand | 1,8 | + | Nach 15 Minuten |
| 3,2 | — | 7 cm Rollenabstand | 1,7 | + | |

**Abb. 8.**



a b c d e

Temporarienherz an Straubscher Kanüle, gereizt mit Oeffnungsinduktionsschlägen, 5fache Vergrößerung. Zeit in 1/5 Sekunden. a = Ringer; b und c = Chloralhydrat; d und e = Chloralhydrat und Strophanthin.
b = etwa 3 1/2 Minuten nach Zugabe von Chloralhydrat
c = „ 4 „ „ „ „ „ bei 5 cm Rollenabstand
d = „ 4 „ „ „ „ „ und Strophanthin
e = „ 10 „ „ „ „ „ „ „

## Zusammenfassung zu den Versuchen mit Chloralhydrat und Strophanthin.

In diesen Versuchen, in denen es gelang, die refraktäre Phase durch Chloralhydrat bedeutend zu verlängern, führte Strophanthin trotz der weiterbestehenden Chloralhydratwirkung zu einer wesentlichen Verkürzung der Refraktärzeit.

### 7. Versuche mit Strophantin an Eskulentenherzen.

Während meine bisherigen Untersuchungen sämtlich an Herzen von Rana temporaria ausgeführt worden sind, führe ich im folgenden zum Vergleich noch zwei der Versuche an, in welchen ich unter denselben Bedingungen wie in allen anderen Versuchen Strophanthin auf das Herz von Rana esculenta einwirken ließ.

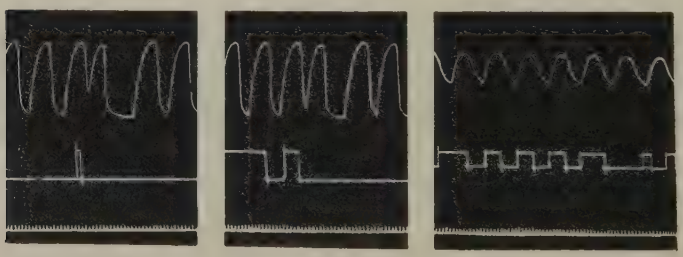
**Versuch vom 1. Februar 1927.**

Rana esculenta, Herz an Straubscher Kanüle, 7 cm Rollenabstand des Induktionsapparates.

**Tabelle 9.**

| Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen | Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 4,4 | + | Ringer | 5,2 | — | |
| 4,5 | + | | 5,1 | + | 6 cm Rollenabstand |
| 4,2 | + | | 4,9 | + | 5 cm Rollenabstand |
| 3,7 | — | | 4,6 | + | 4 cm Rollenabstand |
| 4,0 | — | | | | nach 7 Minuten |
| 4,1 | — | | 4,8 | — | 5 cm Rollenabstand |
| 3,6 | — | Strophanthin 1:200000 | 4,9 | — | 5 cm Rollenabstand |
| 4,1 | + | | 4,4 | — | 7 cm Rollenabstand |
| 4,3 | + | Nach 2 Minuten | 5,7 | — | |
| 5,1 | + | | 5,8 | — | Nach 10 Minuten |
| 5,1 | — | | 5,7 | — | |
| 5,3 | + | Nach 5 Minuten | 5,2 | — | |

**Abb. 9.**



a b c

Eskulentenherz an Straubscher Kanüle, gereizt mit Oeffnungsinduktionsschlägen, 5fache Vergrößerung. Zeit in $^1/_5$ Sekunden. a = Ringer; b und c = Strophanthin.
b = etwa $3^1/_2$ Minuten nach Zugabe von Strophanthin
c = „ „ „ „ „ „ „

Die Feststellung der absolut refraktären Phase unter Ringerlösung ergibt hier, daß bei 4,2 mm Abstand vom Systolenbeginn noch Reize wirksam sind, bei 4,1 mm treten keine Extrasystolen mehr auf. Nun wird eine Strophanthinlösung 1:200 000 in die Kanüle gegeben. In den ersten 2 Minuten sehen wir keine wesentliche Aenderung des Kurvenbildes. Die

Refraktärzeit ist ganz unwesentlich verkürzt, wir bekommen bei 4,1 mm schon eine Extrasystole (s. Tab. 9). Dann, nach etwa 4—5 Minuten, nehmen die Systolenhöhen wesentlich ab (s. Abb. 9). Die Dauer der refraktären Phase ist jetzt verlängert. Bei dem normalen Rollenabstand von 7 cm gelingt es nach 5 Minuten erst bei 5,3 mm Abstand, eine Extrasystole hervorzurufen; die Verlängerung nimmt immer weiter zu. Selbst bei Verminderung des Rollenabstandes bis auf 4 cm wird nach etwa 7 Minuten der Reiz erst bei 4,6 mm Abstand wirksam. Nach etwa 10 Minuten nehmen die Systolenhöhen immer mehr ab; die Verlängerung der Refraktärzeit ist noch weiter fortgeschritten; es ist bei dem Rollenabstand von 7 cm nicht mehr möglich, eine Extrazuckung hervorzurufen, die Werte bis 5,8 mm Abstand sind negativ.

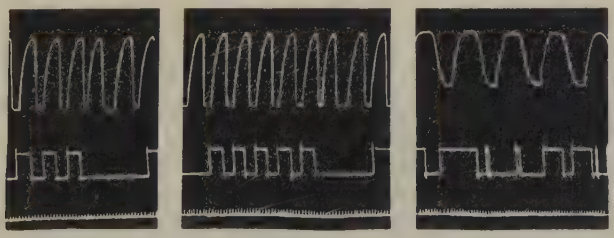
**Versuch vom 2. Februar 1927.**

Rana esculenta, Herz an Straubscher Kanüle, 6 cm Rollenabstand des Induktionsapparates.

**Tabelle 10.**

| Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen | Reizabstand vom Systolenbeginn mm | Erfolg | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 3,2 | — | Ringer | 4,2 | + | Nach 6 Minuten |
| 3,6 | + | | | | 6 cm Rollenabstand |
| 3,4 | + | | 3,2 | — | |
| 3,2 | — | | 5,1 | — | |
| 3,3 | + | | 5,3 | — | |
| 3,2 | + | Strophanthin 1:200000 | 5 5 | — | |
| 2,2 | — | | 5,4 | — | Nach 10 Minuten |
| 3,2 | + | | 4,8 | — | 5 cm Rollenabstand |
| 3,1 | — | | 5,4 | + | 5 cm Rollenabstand |
| 3,7 | — | | 6,2 | — | 6 cm Rollenabstand |
| 2,8 | + | Nach 5 Minuten | | | nach 12 Minuten |
| | | 5 cm Rollenabstand | 5,9 | — | |
| 2,6 | — | 5 cm Rollenabstand | 6,0 | — | |

**Abb. 10.**



a b c

Eskulentenherz an Straubscher Kanüle, gereizt mit Oeffnungsinduktionsschlägen, 5fache Vergrößerung. Zeit in 1/5 Sekunden. a = Ringer; b und c = Strophanthin.
b = etwa 2 Minuten nach Zugabe von Strophanthin
c = „ 12 „ „ „ „ „

Aus der Feststellung der absolut refraktären Phase unter Ringerlösung sehen wir, daß bei 3,3 mm Abstand vom Systolenbeginn Reize noch wirksam sind, bei 3,2 mm treten keine Extrazuckungen mehr auf. Nach Zugabe der Strophanthinlösung 1:200 000 tritt zuerst eine ganz leichte Verkürzung der Refraktärzeit auf (s. Tab. 10). Wir erhalten jetzt wieder etwa dasselbe Bild, das wir auch bei dem vorhergehenden Versuch beobachteten. Nach etwa 3½ bis 4 Minuten nehmen die Systolenhöhen ab und eine deutliche Verlängerung der refraktären Phase tritt ein (s. Abb. 10). Nach etwa 6 Minuten ist erst bei 4,2 mm Abstand der Reiz wirksam; vermindern wir den Rollenabstand auf 5 cm, so treten bei 2,8 mm Extrazuckungen auf. Nach etwa 10 Minuten ist die Verlängerung der refraktären Phase ganz erheblich gestiegen; bei dem ursprünglichen Rollenabstand von 6 cm ist bei 5,5 mm Abstand noch keine Extrasystole zu erhalten; bei dem Rollenabstand von 5 cm wird der Reiz bei 5,4 mm erst wirksam. Nach 12 Minuten läßt sich sogar bei 6,2 mm Abstand keine Extrazuckung mehr hervorrufen.

### Zusammenfassung zu den Versuchen mit Strophanthin an Eskulentenherzen.

Als Zusammenfassung der Versuchsergebnisse über die refraktäre Phase der Eskulentenherzen unter der Strophanthinwirkung ergibt sich*): Strophanthin bewirkt nach anfänglicher, sehr geringer Verkürzung eine erhebliche Verlängerung der refraktären Phase des Eskulentenherzens.

## 8. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Es hat sich somit gezeigt, daß das Krötengift (Digitaliskörper aus dem Hautsekret von Bufo mauretanicus) auch hinsichtlich der Beeinflussung der refraktären Phase des Temporarienherzens mit anerkannten Digitaliskörpern wie Strophanthin übereinstimmt.

Ganz besonders wichtig erscheint aber die sich aus den vorliegenden Untersuchungen ergebende Tatsache, daß das Herz von Rana temporaria sich hinsichtlich der Beeinflussung der refraktären Phase durch Digitalissubstanzen grundsätzlich anders verhält wie das Herz von Rana esculenta, dessen refraktäre Phase nach Straub und Sluytermann und nach eigenen Versuchen mit deutschen Eskulenten durch Digitalissubstanzen nach anfänglich geringfügiger Verkürzung wesentlich verlängert wird. Hierdurch erhält die Annahme von Schmiedeberg, daß die Herzen von Rana temporaria und Rana esculenta sich in verschiedener Weise gegenüber Digitalisstoffen verhalten, eine neue Stütze.

Noch ein weiteres wichtiges Ergebnis scheinen meine Untersuchungen gezeitigt zu haben: die Tatsache, daß wir am Temporarienherzen Frequenzhalbierung bei gleichzeitig bestehender erheblicher Verkürzung der refraktären Phase sehen, ist meines Erachtens nicht mit der Annahme von Straub zu vereinbaren, daß die Frequenzhalbierung erst durch die

*) In Bestätigung der Befunde von Straub und Sluytermann.

Verlängerung der refraktären Phase bewirkt würde. Straub nahm an, daß bei immer weitergehender Ausdehnung der Refraktärzeit einmal der Zeitpunkt eintreten würde, in welchem der normale nächstfolgende Leitungsreiz in die abnorm verlängerte refraktäre Phase der vorhergehenden Systole hineinfiele, was dann notgedrungen zu einem plötzlichen Uebergang von der normalen Frequenz zur Frequenzhalbierung führen müsse. War die Annahme von Straub zutreffend, so hätte am Temporarienherzen bei bestehender starker Verkürzung der Refraktärzeit die Frequenzhalbierung ausbleiben müssen.

Eine besondere Bedeutung erlangen endlich die durch die vorliegenden Untersuchungen erzielten Ergebnisse für den von E. Frey gegebenen Erklärungsversuch der Stoffwechselvorgänge bei der Muskelkontraktion des Herzens. E. Frey brachte die Verlängerung der refraktären Phase unter der Einwirkung der Digitalissubstanzen in Zusammenhang mit den Wiederaufbauvorgängen im Herzmuskel; er machte den Befund von Straub zur Grundlage einer besonderen Theorie der Stoffwechselvorgänge im Herzmuskel allgemein. Insbesondere glaubte Frey, die stärkere Kontraktion des Herzmuskels unter der Digitaliswirkung durch die Verzögerung der Wiederaufbauvorgänge, d. h. somit durch das längere Bestehenbleiben der Milchsäure als der kontraktionsbewirkenden Substanz erklären zu können. Wenn wir jedoch sehen, daß die Herzen zweier so nahe verwandten Tierarten wie Rana temporaria und Rana esculenta sich hinsichtlich der Beeinflussung ihrer refraktären Phase durch die Digitaliswirkung durchaus verschieden verhalten, dann scheint das Verhalten der refraktären Phase unter der Digitaliswirkung als Grundlage für den Aufbau einer allgemeinen Theorie über die Stoffwechselvorgänge bei der Herzmuskeltätigkeit doch wohl nicht geeignet zu sein. Wenn man ferner mit Loewi annimmt, daß das sogenannte therapeutische Stadium der Digitaliswirkung in jene Phase fällt, in der die Diastole vergrößert, zum mindesten aber noch nicht verringert ist, so dürfte für das Froschherz beider Arten die Erklärung von Frey nicht zutreffen, da in diesem Stadium sicherlich noch keine Verlängerung der refraktären Phase besteht. Die vorliegenden Untersuchungen zwingen also zu einer Ablehnung des von Frey gegebenen Erklärungsversuches.

## 9. Zusammenfassung.

1. Die refraktäre Phase des isolierten, spontan schlagenden Temporarienherzens wird sowohl durch Krötengift als auch durch Strophanthin erheblich verkürzt, und zwar besteht die Verkürzung auch noch im Stadium der Frequenzhalbierung.

2. Die durch Koffein bzw. durch Chloralhydrat künstlich verlängerte refraktäre Phase des isolierten Temporarienherzens wird durch Strophanthin ebenfalls erheblich verkürzt.

Zum Schluß spreche ich Herrn Professor Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. Gürber für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchun-

gen sowie ihm und Herrn Privatdozenten Dr. med. Otto Geßner für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit meinen aufrichtigen Dank aus.

**Literatur.**

Vulpian: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. **3**, 1857.
Fornara: Zitiert bei Faust, s. u.
Faust: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. **47** u. **49**.
Führner: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. **63**.
O. Geßner: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. **113**, **114**, **118**.
O. Geßner: Habil.-Schrift, Ber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturw. zu Marburg **1926**.
Straub: Biochem. Zeitschr., Bd. **28**, 1910.
Straub: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. **45**.
Sluytermann: Zeitschr. f. Biol., Bd. **57**, 1911.
Schirmer: Inaug.-Diss. Marburg **1923**.
E. Frey: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. **87**.
E. Frey: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie, Bd. **22**, Heft 1.
E. Frey: Berichte der Ges. zur Bef. der ges. Naturw. zu Marburg, **1920**.
O. Loewi: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. **82**.

## Lebenslauf.

Am 2. März 1901 wurde ich, Konrad, Heinrich Gies, als Sohn des Lehrers Heinrich Gies und seiner Ehefrau Christine, geb Wertz, evangelischer Konfession, zu Altenstädt, Kreis Wolfhagen, Regierungsbezirk Kassel, geboren. Von meinem sechsten Lebensjahre ab besuchte ich die evangelische Volksschule 16 zu Hagen i. Westf. und vom Jahre 1911 ab das Gymnasium zu Hagen. Nach der am 11. Februar 1920 bestandenen Reifeprüfung bezog ich vom Sommersemester 1920 ab die Universität Marburg und bestand nach fünfsemestrigem Studium dort die ärztliche Vorprüfung am 5. August 1922. Das erste klinische Semester verbrachte ich noch in Marburg. Im Sommer 1923 und Winter 1923/24 besuchte ich die Universität Kiel. Im Sommer 1924 kehrte ich nach Marburg zurück und beendete am 7. Juli 1925 nach zehnsemestrigem Studium das Medizinische Staatsexamen. Vom 7. August 1925 bis 7. August 1926 war ich an der Mediz. Univ.-Poliklinik als Medizinalpraktikant tätig. Am 16. August 1926 erhielt ich die ärztliche Approbation.

Die vorliegende Arbeit führte ich im Wintersemester 1926/27 im Pharmakologischen Institut der Universität Marburg aus.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Marburg: v. Auvers, Bonhoff, Burckhardt, Esch, Freudenberg, Göppert, Gürber, Hofmann (†), Kehl, Korschelt, Kutscher, Läwen, Meyer (†), E. Müller, W. Müller, Moog, Richarz (†), Ruete, Schäfer, Schwenkenbecher, Stargardt, Strecker, Uffenorde, Veit, Versé, Zangemeister.

In Kiel: Anschütz, Bürger, Frey, Grauhan, Heyn, Jores, Kißkalt, Klingmüller, Löhr, Schittenhelm, Schröder, Siemerling, Ziemke.